

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

IRPRESTAN
IRPRESTAN

ОДОБР
ДАТА 0451 / 15.12.2009

АУ-20090339/22.07.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ирпрестан 75 mg филмирани таблетки
Irprestan 75 mg film-coated tablets

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки
Irprestan 150 mg film-coated tablets

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки
Irprestan 300 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg irbesartan.
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg irbesartan.
Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg irbesartan.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ирпрестан 75 mg - бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, маркирани с „I” от едната страна и „75” от другата.

Ирпрестан 150 mg - бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, маркирани с „I” от едната страна и „150” от другата.

Ирпрестан 300 mg - бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, маркирани с „I” от едната страна и „300” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония и захарен диабет тип II като част от лечението с антихипертензивни лекарствени продукти (виж точка 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Таблетката трябва да се гълта с достатъчно течност (например една чаша вода). Таблетката може да се приема с или без храна.



Обичайната препоръчвана начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно. Приемът на Ирпрестан в доза от 150 mg веднъж дневно обикновено осигурява по-добър 24-часов контрол на кръвното налягане, отколкото доза от 75 mg. Лечение с начална доза от 75 mg може да се прилага при пациенти на хемодиализа и при пациенти над 75 години.

При пациенти, при които не се постига достатъчен контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Ирпрестан може да се увеличи до 300 mg или могат да се добавят други антихипертензивни лекарствени продукти. По-специално, добавянето на диуретик, например хидрохлоротиазид, има адитивен ефект към irbesartan (виж точка 4.5).

При пациенти с хипертония и диабет тип II, терапията трябва да започне със 150 mg irbesartan веднъж дневно и дозата да се титрира до 300 mg веднъж дневно, която е предпочитаната поддържаща доза за лечението на бъбречно заболяване. Доказателствата за благоприятния ефект на irbesartan върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип II се базират на изпитвания, при които irbesartan се използва като допълнение към други антихипертензивни средства, по необходимост, за да се достигне прицелното ниво на кръвното налягане (виж точка 5.1).

Бъбречно увреждане: При пациенти с увреждане на бъбречната функция не се налага корекция на дозата. По-ниската доза (75 mg) може да се използва при пациенти на хемодиализа.

Чернодробно увреждане: При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст: Въпреки, че при пациенти над 75 години може да се помисли за прилагане на начална терапия със 75 mg, обикновено не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Деца: Не се препоръчва употребата на irbesartan при деца и юноши поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (виж точка 6.1).

Втори и трети триместър на бременността (виж точка 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: възможно е да настъпи симптоматична хипотония, особено след първата доза, при пациенти с намален обем и/или изчерпване на натрия вследствие на засилена терапия с диуретици, хранителен режим с ограничаване на солта, диария или повръщане. Подобни състояния трябва да се коригират преди приложението на Ирпрестан.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система. И макар че това не е документирано при irbesartan, подобен ефект трябва да се очаква при ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек: Когато Ирпрестан се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, препоръчително е периодично да се следят нивата на калия и серумния креатинин. Няма опит от приложението на ирбесартан при пациенти с наскоро извършена трансплантация на бъбрек.

Хипертоници с диабет тип II и бъбречно заболяване: ефектът на ирбесартан както върху бъбречните, така и върху сърдечносъдовите събития не е еднакъв при всички подгрупи, както е показано в анализ, направен в хода на изпитване при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Тези ефекти изглеждат са по-неблагоприятни при жени и пациенти, които не са от бялата раса (виж точка 5.1).

Хиперкалиемия: Както и при другите лекарствени продукти, които влияят върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да настъпи по време на лечението с Ирпрестан, особено при наличие на бъбречно увреждане, протеинурия в резултат на диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се внимателно проследяване на серумния калий при рискови пациенти (виж точка 4.5)

Литий: Комбинацията от литий и Ирпрестан не е препоръчителна (виж точка 4.5).

Стеноза на аортата и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: Както и при други вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациенти, които страдат от стеноза на аортата или митралната клапа, или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

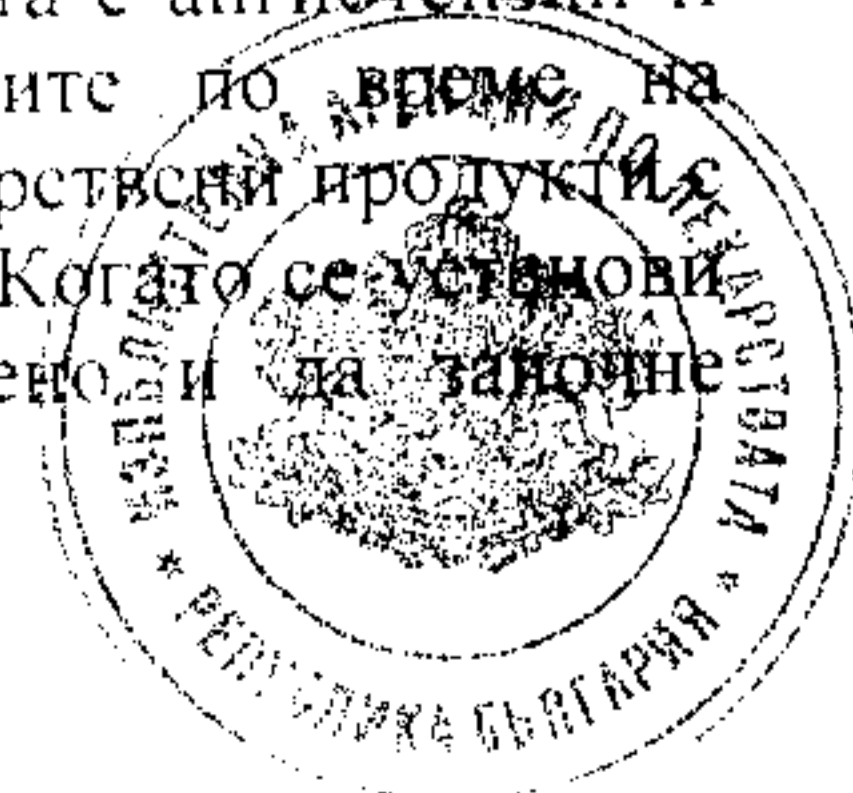
Първичен алдостеронизъм: Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не показват отговор на антихипертензивни лекарствени продукти чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. По тази причина употребата на Ирпрестан не се препоръчва.

Общи: При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, което повлиява тази система, се свързва с остра хипотония, азотемия, олигурия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност. Както и при всички антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемична сърдечносъдова болест могат да доведат до инфаркт на миокарда или инсулт.

Както се наблюдава при ACE-инхибиторите, ирбесартан и другите ангиотензин антагонисти са очевидно по-малко ефективни за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи, вероятно поради преобладаване на състояние с ниско ниво на ренин при чернокожи пациенти с хипертония (виж точка 5.1).

Деца: Irbesartan е проучван при деца от 6 до 16 години, но настоящите данни са недостатъчни в подкрепа на употребата му при деца докато не бъдат получени допълнителни данни (виж точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Бременност: По време на бременност не трябва да се започва терапия с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА). Освен ако продължаването на терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти не е от първостепенно значение, пациентите по време на бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лекарствени продукти с доказан профил на безопасност при употреба по време на бременността. Когато се установи бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде прекратено и да започне алтернативно терапия при необходимост (виж точки 4.3 и 4.6).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: Други антихипертензивни лекарствени продукти могат да засилят хипотензивните ефекти на ирбесартан; ирбесартан, обаче, е бил прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства като бета-блокери, калциеви антагонисти с продължително действие и тиазидни диуретици. Предпоставено лечение с диуретици във високи дози може да доведе до намаляване на обема и риск от хипотония, когато започне терапия с Ирпрестан (виж точка 4.4).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: Въз основа на опита от употреба на други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин, едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серумния калий (например хепарин) може да доведе до повишаване на серумния калий и затова не се препоръчва (виж точка 4.4).

Литий: При едновременна употреба на литий с ACE-инхибитори се съобщава за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност. До този момент за подобни ефекти се съобщава много рядко при употребата на ирбесартан. Затова, тази комбинация не се препоръчва (виж точка 4.4). Ако комбинацията се окаже необходима, препоръчително е да се проследяват серумните нива на литий.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Когато ангиотензин II антагонисти се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект.

Както при ACE-инхибиторите, едновременната употреба на ангиотензин II антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително и възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, бъбречната функция трябва редовно да се следи след започване на едновременната терапия и периодически след това.

Допълнителна информация за взаимодействията на irbesartan: При клинични изпитвания фармакокинетиката на ирбесартан не се повлиява от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значителни фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия при едновременна употреба на ирбесартан с варфарин – лекарствен продукт, който се метаболизира от CYP2C9. Ефектите на CYP2C9 индукторите като рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан не са оценявани. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременна употреба на ирбесартан.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Не се препоръчва употреба на на АПРА през първия триместър на бременността (виж точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността, не са заключителни; въпреки това може да се изключи леко повишен риск. И макар, че няма контролирани епидемиологични данни за риска от прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти, подобни рискове могат да съществуват за този клас лекарствени продукти. Освен в случаите, при

които е наложително да бъде продължена терапията с АПРА, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни лекарства, които имат доказан профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде прекратено и да заложне алтернативна терапия при необходимост.

Има данни, че експозицията на АПРА по време на втория и третия триместър води до фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамниос, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж точка 5.3).

Ако експозицията на АПРА е настъпила след втория триместър на бременността, препоръчва се ултразвук на бъбречната функция.

Кърмачета, чиито майки са приемали АПРА, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония (виж точки 4.3 и 4.4).

Кърмене:

Тъй като няма информация относно употребата на Ирпрестан по време на кърмене, Ирпрестан не се препоръчва по време на кърмене и се предпочитат алтернативни лекарствени продукти с доказан профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Въз основа на фармакодинамичните му свойства, няма вероятност ирбесартан да повлиява тази способност. При шофиране или работа с машини трябва да се вземе под внимание факта, че е възможно да настъпи замаяване или умора по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания върху пациенти с хипертония, общата честота на нежелани лекарствени реакции не се различава между групите на ирбесартан (56.2%) и на плацебо (56.5%). Отпадане от лечението поради клинични или лабораторни нежелани реакции се наблюдава по-рядко в групата на лекувани с ирбесартан пациенти (3.3%) отколкото в групата пациенти на плацебо (4.5%). Честотата на нежеланите реакции не е свързана с дозата (в препоръчвания дозов диапазон), пола, възрастта или продължителността на лечението.

При диабетици с хипертония и микроалбуминурия и с нормална бъбречна функция, има съобщения за ортостатично замаяване и ортостатична хипотония в 0.5% от пациентите (т.е. нечести), но повече отколкото при плацебо.

Следният списък представя нежеланите лекарствени реакции, които са съобщавани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1,965 пациенти са лекувани с ирбесартан. Отбелязаните със звездичка (*) нежелани лекарствени реакции са съобщени допълнително в > 2% от диабетици с хипертония, които страдат от хронична бъбречна недостатъчност и значителна протеинурия и повече от плацебо.

Честотата на долуописаните нежелани лекарствени реакции се определя по следния начин:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);



Много редки (< 1/10,000).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се проявява много по-често при диабетици, лекувани с ирбесартан, отколкото с плацебо. При диабетици с хипертония и микроалбуминурия с нормална бъбречна функция, хиперкалиемия (≥ 5.5 mEq/L) настъпва при 29.4% от пациентите в групата на irbesartan 300 mg и 22% от пациентите в групата на плацебо. При диабетици с хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия (≥ 5.5 mEq/L) настъпва при 46.3% от пациентите в групата на irbesartan и 26.3% от пациентите в групата на плацебо.

Чести: Значително повишение в плазмената креатин киназа се наблюдава често (1.7%) при пациенти лекувани с ирбесартан. Повишението не се свързва с клинично значими мускулно-скелетни събития.
При 1.7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия лекувани с ирбесартан, се наблюдава понижение на хемоглобина*, което не е клинично значимо.

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Нарушения на нервната система:

Чести: замайване, ортостатично замайване*

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомачно-чревни нарушения:

Чести: гадене/ повръщане

Нечести: диария, диспепсия/стомашни киселини

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервяване

Нарушения от общ характер и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в гърдния кош

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Следните допълнителни нежелани реакции се съобщават след пускане на пазара на ирбесартан и тъй като съобщенията са спонтанни, честотата на тези нежелани реакции не е известна:

Нарушения на нервната система:



Главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

Шум в ушите

Стомашно-чревни нарушения

Дисгезия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при рискови пациенти (виж точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Артралгия, миалгия (в някои случаи свързана с повишени нива на плазмената креатин киназа), мускулни крампи

Нарушения на метаболизма и храненето:

Хиперкалиемия

Нарушения на имунната система:

Реакции на свръхчувствителност, например ангиоедем, обрив, уртикария

Хепато-билиарни нарушения:

Хепатит, нарушена чернодробна функция

Деца: В едно рандомизирано изпитване на 318 деца и юноши с хипертония на възраст между 6 и 16 години, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции по време на 3-седмична двойно-сляпа фаза от изпитването: главоболие (7.9%), хипотония (2.2%), замаяване (1.9%), кашлица (0.9%). През 26-седмичния открит период на това изпитване най-честите лабораторни отклонения са били повишение на креатинина (6.5%) и повишени стойности на креатин киназата при 2% от лекуваните деца.

4.9 Предозиране

Симптоми:

Опитът при възрастни с експозиция на дози до 900 mg дневно в продължение на 8 седмици не показва токсичност. Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония и тахикардия; в резултат на предозиране може да настъпи и брадикардия.

Лечение:

Няма конкретна информация за лечение при предозиране на ирбесартан. Състоянието на пациента трябва да се следи внимателно и лечението да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват предизвикано повръщане и/или стомашна промивка. При лечение на предозиране може да се използва и активен въглен. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, директен.
АТС код: С09С А04.

Механизъм на действие: Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин II рецепторен (тип АТ1) антагонист. Той блокира цялостното действие на ангиотензин II медирано от АТ1 рецептор, независимо от източника или пътя на синтеза на ангиотензин II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин II (АТ1) рецептори води до повишение на плазмените нива на ренин и нивата на ангиотензин II, както и до понижаване на плазмените концентрации на алдостерон. Серумните нива на калция не се влияят значително от ирбесартан приложен самостоятелно в препоръчаните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II) – ензим, който генерира ангиотензин-II и също така разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране, за да прояви своята дейност.

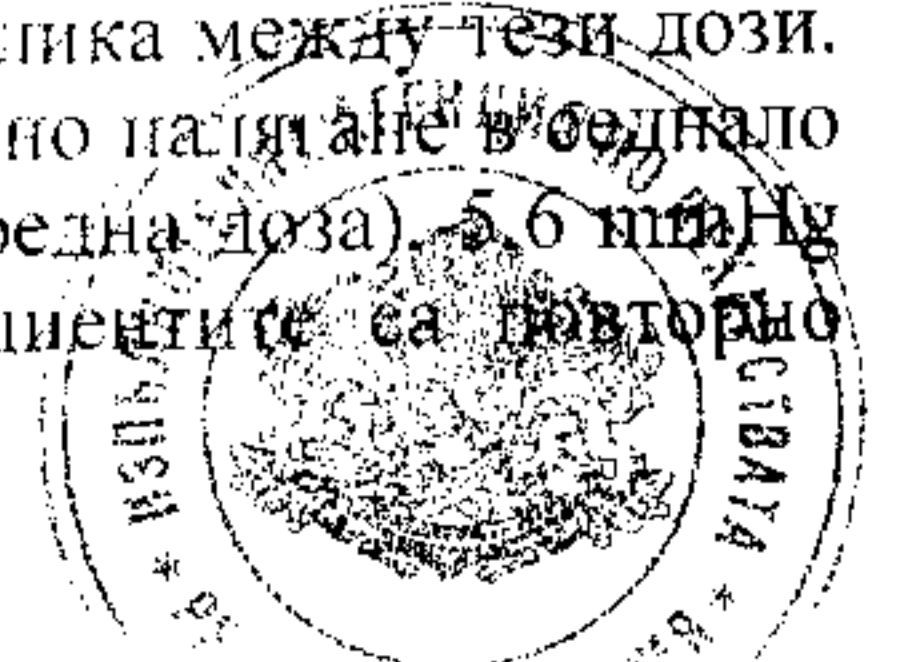
Клинична ефикасност:

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане с минимална промяна в сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е свързано с дозата при еднократен дневен прием, с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно понижават кръвното налягане в легнало или седнало положение в продължение на 24 часа от приема със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече отколкото при плацебо. Максималното понижение на кръвното налягане се достига 3-6 часа след приема и понижаващият кръвното налягане ефект се поддържа най-малко 24 часа. След 24 часа понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответния максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане в препоръчаните дози. Приемът на 150 mg веднъж дневно води до най-ниска стойност и среден 24 часов отговор сходен на този при прилагане на същата обща доза, разделена на два отделни приема. Понижаващият кръвното налягане ефект на Ирпрестан се проявява след 1-2 седмици, като максимален ефект се достига 4-6 седмици след началото на терапията. Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължителна терапия. След прекратяване на терапията, кръвното налягане постепенно се връща към изходните си стойности. Не се наблюдава ребаунд хипертония. Понижаващият кръвното налягане ефект на ирбесартан и тиазидни диуретици е адитивен. При пациенти, които не постигат достатъчен контрол само с прием на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12.5 mg) към ирбесартан веднъж дневно води до допълнително понижение на кръвното налягане от 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично) спрямо плацебо.

Ефикасността на Ирпрестан не се влияе от възрастта или пола. Както и при другите лекарствени продукти, които влияят върху системата ренин-ангиотензин, чернокожите пациенти с хипертония показват значително по-нисък отговор на монотерапия с ирбесартан. Когато ирбесартан се прилага едновременно с ниска доза хидрохлоротиазид (например 12.5 mg дневно), антихипертензивният отговор при чернокожи пациенти се доближава до този на пациенти от бялата раса. Няма клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочна киселина в урината.

Понижението на кръвното налягане с 0.5 mg/kg (ниска), 1.5 mg/kg (средна) и 4.5 mg/kg (висока) целева титрирана доза ирбесартан е оценено при 318 хипертензивни или рискови (с диабет, с фамилен анамнез за хипертония) деца и юноши от 6 до 16 години в продължение на период от 3 седмици. В края на три-седмичния период от средно понижение спрямо от изходното при първична променлива на ефикасността, най-ниската стойност на систоличното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP) е било 11.7 mmHg (ниска доза), 9.3 mmHg (средна доза) и 13.2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Средната промяна спрямо най-ниските стойности на диастоличното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е следната: 3.8 mmHg (ниска доза), 3.2 mmHg (средна доза), 5.6 mmHg (висока доза). През следващия период от две седмици, когато пациентите са повторно



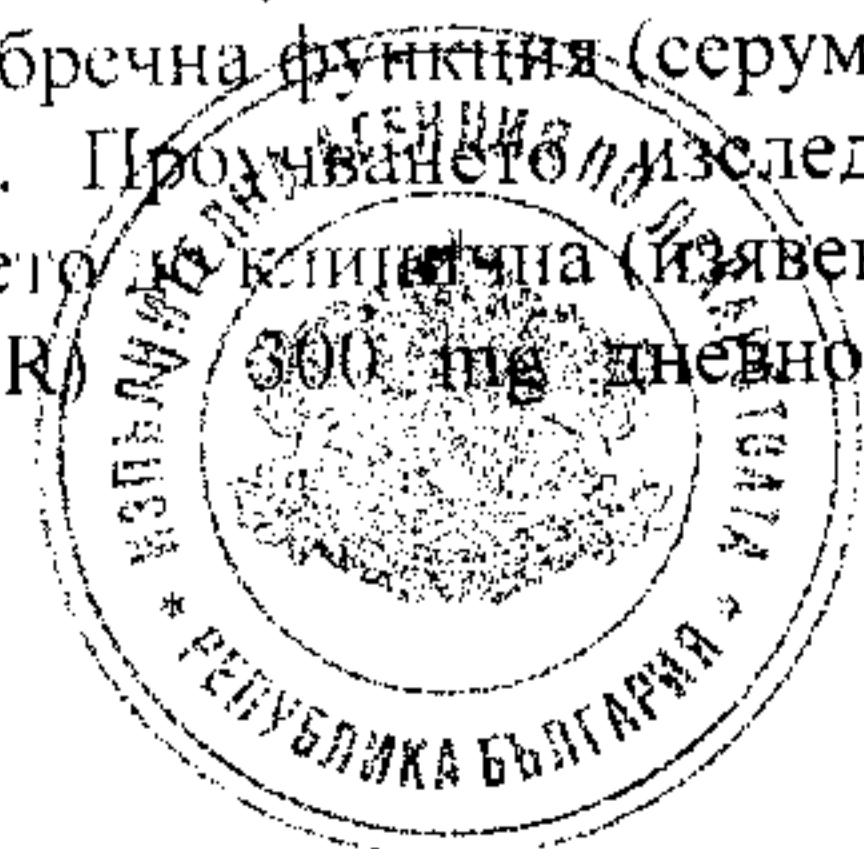
рандомизирани на активно лекарство или плацебо, пациентите на плацебо са имали повишение от 2.4 и 2.0 mmHg за SeSBP и SeDBP в сравнение с промяна от +0.1 и -0.3 mmHg съответно при всички дози ирбесартан (виж точка 4.2).

Хипертония и нефропатия при диабет тип 2

Проучването "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (Проучване за ирбесартан при диабетна нефропатия (IDNT)) показва, че ирбесартан намалява прогресирането на нефропатията при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойно-сляпо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо ирбесартан, амлодипин и плацебо. Изследвани са 1.715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg дневно и серумен креатинин от 1.0-3.0 mg/dl, по отношение на дългосрочните ефекти (средно 2.6 години) на ирбесартан върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg до поддържаща доза от 300 mg ирбесартан, от 2.5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо в зависимост от поносимостта. Пациентите във всички групи за лечение са получавали обикновено между 2 и 4 антихипертензивни лекарства (например диуретици, бета-блокери, алфа блокери), за да достигнат предварително определено ниво на кръвното налягане $\leq 135/85$ mmHg или понижение с 10 mmHg за систолното налягане, ако изходната стойност е била > 160 mmHg. Шестдесет процента (60%) от пациентите в групата на плацебо са достигнали това целево ниво на кръвното налягане, докато тази цифра е 76% и 78% съответно за групите на ирбесартан и амлодипин. Ирбесартан значително понижава относителния риск в първична комбинирана крайна точка от удвояване на серумния креатинин, крайна степен на бъбречното заболяване (ESRD) или обща смъртност. Около 33% от пациентите от групата на ирбесартан постигат първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване в сравнение с 39% и 41% при групата на плацебо и групата на амлодипин (20% понижение на относителния риск спрямо плацебо ($p=0.024$) и 23% понижение на относителния риск спрямо амлодипин ($p=0.006$). Когато са анализирани индивидуалните компоненти на първичната крайна точка, не е отбелязан ефект върху общата смъртност, а същевременно е отбелязана положителна тенденция в намаляване на случаите с крайна степен на бъбречното заболяване и значително понижение на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Подгрупи по пол, раса, възраст, продължителност на диабета, изходна стойност на кръвното налягане, серумен креатинин и степента на отделяне на албумин са оценявани за ефекта от лечението. В подгрупите с жени и чернокожи пациенти, които съставляват съответно 32% и 26% от общата популация на проучването, не е установен благоприятен ефект за бъбреците, макар, че интервала на доверителност не го изключва. По отношение на вторичната крайна точка на фатални и не-фатални сърдечно-съдови събития, не се наблюдава разлика между трите групи на общата популация, макар, че се наблюдава повишение на честотата на нефатален инфаркт на миокарда при жените и намаляване честотата на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, в сравнение с групата на плацебо. Повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда се наблюдава при жени в групата на ирбесартан спрямо групата на амлодипин, докато хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е била намалена в общата популация. Не е намерено обяснение за тези находки при жените.

Проучването "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) Ефекти на ирбесартан върху микроалбуминурия при хипертоници със захарен диабет тип 2" показва, че при пациенти с микроалбуминурия прилагането на ирбесартан 300 mg дневно забавя прогресирането до изявена протеинурия. IRMA 2 е плацебо контролирано, двойно сляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg дневно) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин ≤ 1.5 mg/dl при мъже и < 1.1 mg/dl при жени). Проучването изследва дългосрочните ефекти (2 години) на ирбесартан върху прогресирането до клинична (изявена) протеинурия (степен на отделяне на албумин в урината (UAER)) 300 mg дневно и



увеличение на UAER с най-малко 30% спрямо изходната стойност). Предварително определеното прицелно ниво на кръвното налягане е било $\leq 135/85$ mmHg. Допълнително са прилагани според нуждите антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви антагонисти) за достигане на желаното ниво на кръвно налягане. И макар, че във всички групи са постигнати сходни нива на кръвното налягане, по-малко пациенти в групата на ирбесартан 300 mg (5.2%) отколкото в групата на плацебо (14.9%) или в групата на ирбесартан 150 mg (9.7%) са достигнали крайната точка на изявена протеинурия, показвайки понижение на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p= 0.0004$) при по-високата доза. Не е наблюдавано съпътстващо подобрене в степента на гломерулната филтрация (GFR) през първите три месеца от лечението. Забавеното прогресиране до клинична протенурия е станало явно още след три месеца и е продължило през 2-годишния период. Връщането към нормоалбминурия (< 30 mg/дневно) е по-често в групата на ирбесартан 300 mg (34%) отколкото в групата на плацебо.

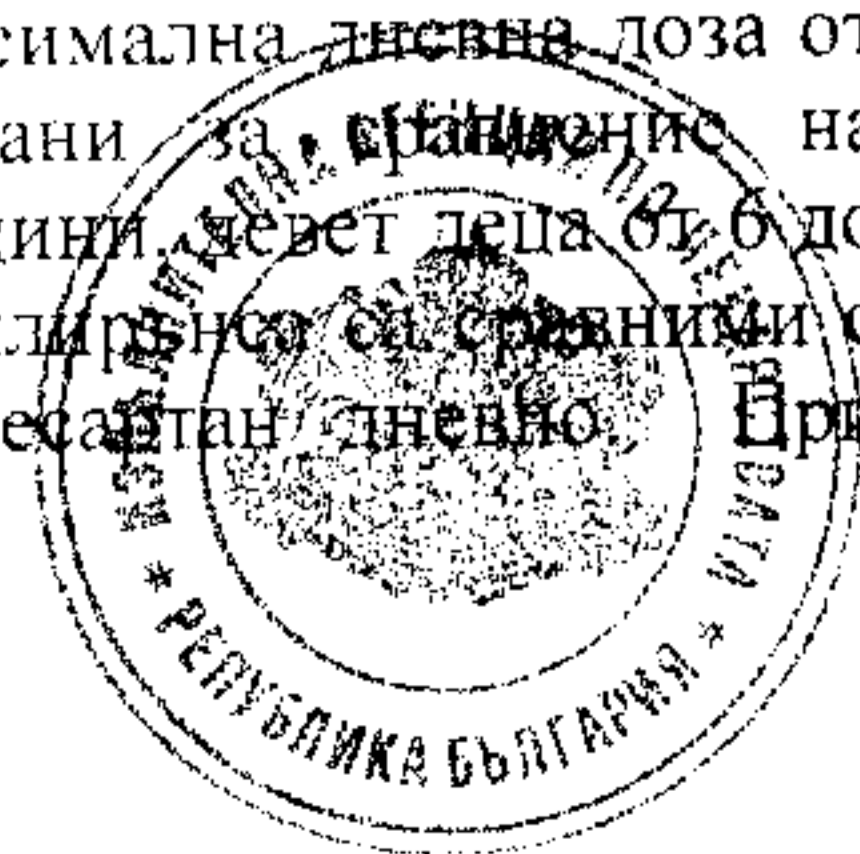
5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение ирбесартан се абсорбира добре: проучвания на абсолютната бионаличност дават стойности от приблизително 60-80%. Едновременният прием на храна не повлиява значително бионаличността на ирбесартан. Свързването с плазмените протеини е в около 96%, с незначително свързване с компонентите на кръвните клетки. Обемът на разпределение е 53-93 литра. След интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, 80-85% от плазмената радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (приблизително 6%). Проучвания *in vitro* показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензим CYP3A4 има незначителен ефект.

Ирбесартан има линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика при дозироващ обхват от 10 до 600 mg. По-малка от пропорционалната абсорбция се наблюдава при перорално приложение на дози надвишаващи 600 mg (два пъти над максималната препоръчвана доза), но механизмът за това не е известен. Максимални плазмени концентрации се достигат 1.5-2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс е съответно 157-176 и 3-3.5 ml/минута. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Плазмени концентрации в равновесно състояние се достигат 3 дни след започване на прилагане на еднократна дневна доза. В едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Все пак не се наблюдава разлика в полуживота и кумулирането на ирбесартан. Не е необходима корекция на дозата при жени. Стойностите на AUC и C_{max} за ирбесартан са също малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 years) отколкото при млади индивиди (18-40 години). Терминалният полуживот, обаче, не е значително променен. Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст.

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират основно чрез жлъчните и бъбречни пътища. След перорално или интравенозно приложение на ¹⁴C ирбесартан, около 20% радиоактивността се открива в урината, а останалата част – във фекалите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан.

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след прием на еднократна и многократни дневни дози ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза от 150 mg за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са оценявани за установяване на фармакокинетиката с възрастни пациенти (дванадесет деца над 12 години, девет деца от 6 до 16 години). Резултатите показват, че стойностите на C_{max}, AUC и клирънс са сравними с наблюдаваните при възрастни пациенти получаващи 150 mg ирбесартан дневно. При



многократно дозиране веднъж дневно се наблюдава ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата.

Бъбречно увреждане: При пациенти с бъбречно увреждане или пациенти на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява посредством хемодиализа.

Чернодробно увреждане: При пациенти с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани изпитвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При клинично значими дози няма доказателства за абнормна системна или таргетна органна токсичност. Неклиничните проучвания за безопасност показват, че високи дози ирбесартан (≥ 250 mg/kg/дневно при плъхове и ≥ 100 mg/kg/дневно при маймуни макак) причиняват понижаване на показателите за червени кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит). При много високи дози (≥ 500 mg/kg дневно) ирбесартан индуцира дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, тубулна дистензия, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и маймуни макак, които се считат вторични на хипотензивните ефекти на лекарствения продукт, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан индуцира хиперплазия/ хипертрофия на юкстрагломерулните клетки (при плъхове в дози ≥ 90 mg/kg дневно, при маймуни макак ≥ 10 mg/kg дневно). Счита се, че тези промени са причинени от фармакологичното действие на ирбесартан. Приложението на ирбесартан в терапевтични дози при хора не води до клинично значима хиперплазия/хипертрофия на бъбречните юкстрагломерулни клетки.

Няма данни за мутагенен, кластогенен или карциногенен потенциал.

Изпитванията с приложение на ирбесартан при животни показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен едем) при фетуси на плъхове, които преминават след раждане. При зайци се наблюдават аборти или ранна резорбция при дози, които причиняват значителна токсичност за майката, включително и смъртност. При плъхове или зайци не се наблюдават тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий (E468)

Целулоза, микрокристална (E460)

Хипромелоза (E464)

Манитол (E421)

Магнезиев стеарат (E572)

Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)

Филмова обвивка:

Хидрокси пропилцелулоза

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (блистери PVC/PVdC-Alu)

Опаковка (HDPE) за таблетки с десикант и капачка от LDPE

Размер на опаковките:

Блистери:

Ирпрестан 75 mg филмирани таблетки: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки

Опаковки за таблетки:

Ирпрестан 75 mg филмирани таблетки: 30, 60, 250 таблетки

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: 30, 60, 250 таблетки

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: 30, 60, 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður,

Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ирпрестан 75 mg филмирани таблетки: №20090339

Ирпрестан 150 mg филмирани таблетки: №20090340

Ирпрестан 300 mg филмирани таблетки: №20090341

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22.07.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август, 2009 г.

